

药物涂层球囊治疗冠状动脉病变后短期抗凝对患者临床事件的影响

裴艺淞, 陈国柱*

重庆医科大学附属北碚医院, 重庆

收稿日期: 2024年11月27日; 录用日期: 2024年12月21日; 发布日期: 2024年12月30日

摘要

冠心病是全球最常见的死亡原因之一, 其高死亡率主要是急性心肌梗死和长期心肌缺血造成的。经皮冠状动脉介入是治疗冠心病的一种有效手段, 通过这种介入方式, 可以迅速打开被阻塞的冠状动脉, 恢复血流, 从而极大地减少了由心肌缺血引起的死亡风险。药物涂层球囊作为一种创新的介入治疗工具, 在治疗冠状动脉支架内再狭窄、分叉病变、小血管病变等中显示出不劣于药物支架治疗的临床效益。药物涂层球囊治疗无需植入支架, 降低再狭窄风险, 减少抗栓治疗时间, 适用性广泛。但在术后存在急性血管闭塞的可能, 因此术后是否需要短期抗凝治疗, 以减少血栓形成的风险, 临床中尚无明确依据, 本文就药物涂层球囊治疗术后短期抗凝治疗对临床事件影响作一综述。

关键词

PCI, 药物涂层球囊, 抗凝, 临床事件

The Influence of Short-Term Anticoagulation on Clinical Events after Coronary Artery Lesion Treatment with Drug-Coated Balloons

Yisong Pei, Guozhu Chen*

Affiliated Beibei Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Nov. 27th, 2024; accepted: Dec. 21st, 2024; published: Dec. 30th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 裴艺淞, 陈国柱. 药物涂层球囊治疗冠状动脉病变后短期抗凝对患者临床事件的影响[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 1449-1454. DOI: 10.12677/acm.2024.14123238

Abstract

Coronary heart disease is one of the most prevalent causes of death globally, primarily due to acute myocardial infarction and chronic myocardial ischemia. Percutaneous coronary intervention (PCI) serves as an effective treatment for coronary heart disease, swiftly reopening blocked coronary arteries and restoring blood flow, thereby substantially reducing mortality associated with myocardial ischemia. Drug-coated balloons (DCB), as innovative interventional tools, exhibit clinical benefits comparable to drug-eluting stents in managing conditions such as in-stent restenosis, bifurcation lesions, and small vessel disease. The use of drug-coated balloons avoids the need for stent implantation, lowers the risk of restenosis, reduces the duration of antithrombotic therapy, and is widely applicable. However, the potential for acute vessel closure post-intervention remains a concern, and the clinical benefits of short-term anticoagulation therapy to mitigate thrombosis risk postoperatively are not yet clearly established. This review critically examines the effects of short-term anticoagulation following drug-coated balloon interventions on clinical outcomes, addressing a significant gap in the existing research.

Keywords

PCI, Drug-Coated Balloon, Anticoagulation, Clinical Events

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

《中国心血管病报告 2023》[1]指出目前我国有心血管疾病患者超 3.3 亿, 心血管病死亡率仍占城乡居民总死亡原因的首位。冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic disease, CAD)在心血管病的发病中占有重要比例, 对人类健康造成了巨大的威胁。经皮冠状动脉介入治疗(percuteaneous coronary intervention, PCI)是冠心病治疗的重要措施。2023 年 PCI 病例数增长率为 26.44%, 平均支架/药物球囊数为 1.51 个。药物涂层球囊(drug coated balloon, DCB)作为一种新兴的介入治疗技术, 其主要优势在于无需永久植入物, 现已在针对冠状动脉和外周动脉的治疗中得到了广泛应用[2], “介入无植入”的冠脉介入治疗理念正逐渐被越来越多的临床医师所接受[3]。2019~2023 年, 我国药物涂层球囊的使用占比分别为 6.4%、10.9%、15%, 17.6%和 18.5%, 呈持续上升态势, 药物涂层球囊的应用越来越广泛。

传统的金属支架治疗有支架血栓形成、再狭窄的风险, 并且影响血管舒张功能、失去进一步 CABG 血管吻合靶点[4], 而药物涂层球囊可以通过亲脂性物质迅速且均匀地向血管壁输送抗增殖药物, 且不需要留下任何永久性植入物[5], 是目前介入治疗的趋势。但球囊扩张过程中对血管内皮的损伤暴露血管基质[6], 引发局部炎症反应, 球囊扩张也可能导致血管形态和血流动力学的改变, 造成血流紊乱, 从而改变了血流剪切力, 增加了血栓形成的风险, 且 DCB 治疗后血管可能会因固有的弹性力而部分恢复到扩张前的狭窄状态而造成血管弹性回缩, 因此药物涂层球囊治疗术后存在急性血管闭塞可能, 术后常规抗凝治疗有可能会减少此类情况发生。现有研究和指南多聚焦于 PCI 术后的抗凝治疗, 而只针对于 DCB 术后抗凝治疗的系统性研究相对较少。因此, 本综述旨在回顾 PCI 术后抗凝治疗的相关研究, 探讨其对 DCB 术后抗凝管理的潜在参考价值。

2. DCB 的作用机制和特点

《日本冠状动脉疾病药物涂层球囊临床专家共识》[7]提出 DCB 在治疗支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)、小血管病变中有独特的优势, 在新发的大血管病变、分叉病变、弥漫性病变、钙化病变、急性冠脉综合征的治疗中也发挥着重要作用。DCB 的作用特点依赖于其载药的高效输送和在血管壁内的持久存留。紫杉醇因其强亲脂性, 能迅速且均匀地被血管壁吸收, 并持久抑制平滑肌细胞的增殖[8][9], 是目前 DCB 药物涂层的主要选择。药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)将永久性支架植入体内, 其聚合物涂层可能诱导炎症反应的形成, 在支架未完全覆盖、贴壁不良或药物释放不均匀的情况下均可促使血栓形成从而导致支架内再狭窄。因此由于支架的植入和长期存在, DES 治疗后通常需要更长时间的抗栓治疗, 以减少血栓形成的风险。与 DES 相比, DCB 通过短暂接触释放药物, 不留下任何永久性结构, 没有血栓形成的触发因素, 保留了患者在必要时接受后续冠脉搭桥治疗的机会, 减少对长期双联抗血小板疗法(DAPT)的需求, 显著降低了出血风险和药物相关成本[10]。虽然 DCB 减少了因支架植入引起的物理性损伤, 但 DCB 的药物释放依赖于球囊与血管壁的接触时间和压力, 若出现球囊未完全覆盖所有病变区域或发生血管弹性回缩等情况, 仍有发生再狭窄的风险。DCB 治疗术后的抗血小板治疗有明确的指南推荐[11], 但暂无指南推荐术后是否需要短期抗凝治疗以进一步减少血栓形成风险。现如今, 药物涂层球囊在 PCI 手术中的应用越来越广泛, 多项研究表明 DCB 在冠脉介入的治疗中不劣于药物洗脱支架[12]-[14], 甚至在血管再狭窄的治疗上有独特的优势, 因此药物涂层球囊治疗术后的药物强化治疗方案显得尤为重要。

3. 短期抗凝的基本原理

低分子量肝素(Low Molecular Weight Heparin, LMWH)是通过对天然肝素进行化学或酶解裂解而制得的一类药物, 具有比天然肝素更加稳定和可预测的抗凝效果[15]。LMWH 主要通过抑制凝血酶和因子 Xa 的活性来发挥作用, 其中对因子 Xa 的抑制作用强于对凝血酶的抑制[16]。这种选择性的抗凝特性使得 LMWH 在减少血栓形成的同时, 相较于普通肝素来说, 出血风险较低[17][18]。在完成 PCI 手术后, 除非同时存在适应症(即心房颤动、心室血栓形成、长期卧床休息), 否则通常会中断抗凝治疗[19]。然而, 在没有特定适应症的情况下, PCI 后继续抗凝治疗是否会带来额外的临床益处, 目前仍存在争议。PCI 围手术期使用抗血栓药物(如磺达肝癸、糖蛋白 IIb/IIIa 抑制剂、普通肝素、低分子肝素和比伐卢定)通过在手术过程中阻碍凝血酶形成和活性从而改善短期和长期预后[20]。在另外一项研究中表明, 肝素可减少动脉和静脉中纤维蛋白和血小板的生成, 但对纤维蛋白生成的影响更大[21]。因此理论上 PCI 术后短期抗凝可减少动静脉中纤维蛋白和血小板的生成, 从而起到抗栓的作用。

4. PCI 术后短期抗凝治疗疗效评价

经皮冠状动脉介入术(PCI)作为治疗冠状动脉疾病的主要方法, 其术后抗凝治疗主要用于降低急性血栓形成的风险[22]。此类治疗主要目的是通过使用抗凝药物(如普通肝素、低分子量肝素或新型口服抗凝药物)来减少血液的凝固活性, 预防血栓事件的发生, 从而降低急性再闭塞的风险, 并减少心肌梗死和致死性并发症的发生。尽管长期管理更侧重于抗血小板治疗, 但在某些高风险患者中, 如具有高血栓倾向或不稳定斑块的患者, 抗凝治疗提供了必要的血栓保护。

4.1. 倾向于 PCI 术后抗凝治疗

研究显示, PCI 术后短期抗凝治疗具有潜在获益, 适当的抗凝管理有助于有效降低术后血栓并发症的风险。Yan 等[23]在一项纳入 34,826 例患者的荟萃分析的研究发现接受原发性经皮冠状动脉介入治疗(pPCI)的急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的术后抗凝治疗中, 26,272 人(75.4%)接受了抗凝治疗, 与未接受

抗凝治疗的患者相比, 术后抗凝治疗与院内死亡风险显著降低相关, 而与院内大出血风险无显著差异。该研究的研究对象为 STEMI 患者, 且治疗的主要方式为 DES, 为 DCB 治疗后的短期抗凝提供了一定的参考依据。宋莹等[24]研究表明: 择期 PCI 患者术后接受抗凝治疗可显著降低 180 天内的全因死亡率、血管重建需求及 MACCE 风险, 并可在两年内减少血管重建和 MACCE 的发生。王赞等[25]在 446 例 STEMI 患者根据急诊 PCI 术后是否使用抗凝的临床研究中发现, 术后使用抗凝药物, 特别是依诺肝素, 有助于降低术后 30 天 MACCE 发生率及全因死亡率, 且不增加出血风险。周勇等[26]选择 90 例老年不稳定型心绞痛 PCI 术后患者, 将患者分为双抗血小板及双抗血小板联合低分子肝素治疗组, 发现替格瑞洛联合低分子肝素可有效改善老年不稳定型心绞痛患者 PCI 术后心功能, 并降低血小板凝集率, 以减少心血管不良事件, 同时未增加住院期间出血发生率。目前文献对 DCB 治疗冠心病后抗凝治疗相关研究较少, 相比于 DES, DCB 由于无金属支撑, 有发生弹性回缩导致急性闭塞的风险, 以上研究证据表明了 PCI 术后短期抗凝的可行性, DCB 治疗后是否需短期抗凝治疗, 仍需临床研究来验证。

4.2. 倾向于 PCI 术后不抗凝治疗

在 STOPDAPT-3 实验中, 针对急性冠脉综合征(ACS)患者, 57.2% 的 ACS 患者在 PCI 后接受了短期普通肝素治疗, 结果提示与未接受肝素治疗的患者相比, 接受肝素治疗的患者出血风险显著增加, 且并未减少心血管事件的发生[27]。Madhavan 等[28]研究显示, 对于接受急诊 PCI 的 STEMI 患者, 术后常规采用抗凝治疗(包括普通肝素、依诺肝素和比伐卢定)并未能降低 30 天内的全因死亡率和再次心肌梗死发生率, 且与住院时间延长有关。赵焯婧[29]等在一项纳入 345 例患者的研究发现对于合并复杂冠状动脉疾病的 NSTEMI 患者, 使用替格瑞洛联合依诺肝素抗栓治疗并未在 PCI 术后显示出额外的临床效益。此外, 全量依诺肝素的皮下使用增加了出血事件的风险, 而使用半量依诺肝素则显示出更高的安全性。Tang 等[30]在冠脉复杂病变 PCI 术后依诺肝素抗凝治疗对临床事件的研究中发现, 非抗凝治疗组不仅不增加心血管事件, 而且与减少出血事件、缩短住院天数相关。提示即使在处理复杂的冠状动脉病变时, 如果 PCI 术后没有特殊并发症, 患者可能不需要接受肝素抗凝治疗。以上研究均显示 PCI 术后无需短期抗凝治疗, 未对 PCI 术中使用的治疗方式进行区分, 因此, 在 DCB 治疗冠脉病变后是否需抗凝治疗仍需进一步研究。

5. 小结与展望

近年来, DCB 作为一种新兴的 PCI 治疗手段, 能在无需植入永久支架的情况下, 通过释放药物有效预防血管再狭窄。在使用 DCB 治疗中, 球囊扩张过程对血管内皮的损伤暴露了血管基质, 增加了血栓形成的风险, 术后存在急性血管闭塞可能, 术后短期抗凝治疗有可能会减少此类情况发生, 提高治疗的安全性。现有指南建议使用 DCB 治疗术后双联抗血小板 1~3 个月, 但对术后抗凝治疗无明确推荐, 且目前对 DCB 治疗冠脉病变后的短期抗凝治疗可行性研究较少。DCB 是 PCI 治疗中的重要组成部分, 在一些针对 PCI 术后短期抗凝的研究中可以观察到其所带来的临床获益, 未来的研究需要在更大规模的临床试验基础上, 继续探索和优化 DCB 治疗术后抗栓治疗策略, 以确保治疗安全性和有效性, 最终改善冠心病患者的治疗结果和生活质量。

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告 2023 概要[J]. 中国循环杂志, 2024, 39(7): 625-660.
- [2] Jeger, R.V., Eccleshall, S., Wan Ahmad, W.A., Ge, J., Poerner, T.C., Shin, E., *et al.* (2020) Drug-Coated Balloons for Coronary Artery Disease. *JACC: Cardiovascular Interventions*, **13**, 1391-1402.
<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.02.043>
- [3] 乔树宾, 田宏伟. “介入无植入”新理念——药物涂层球囊临床应用新进展[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(8): 729-731.

- [4] Joner, M., Finn, A.V., Farb, A., Mont, E.K., Kolodgie, F.D., Ladich, E., *et al.* (2006) Pathology of Drug-Eluting Stents in Humans. *Journal of the American College of Cardiology*, **48**, 193-202. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.03.042>
- [5] Cortese, B. and Bertolotti, A. (2012) Paclitaxel Coated Balloons for Coronary Artery Interventions: A Comprehensive Review of Preclinical and Clinical Data. *International Journal of Cardiology*, **161**, 4-12. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.08.855>
- [6] Van der Heiden, K., Gijzen, F.J.H., Narracott, A., Hsiao, S., Halliday, I., Gunn, J., *et al.* (2013) The Effects of Stenting on Shear Stress: Relevance to Endothelial Injury and Repair. *Cardiovascular Research*, **99**, 269-275. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt090>
- [7] Muramatsu, T., Kozuma, K., Tanabe, K., Morino, Y., Ako, J., Nakamura, S., *et al.* (2023) Clinical Expert Consensus Document on Drug-Coated Balloon for Coronary Artery Disease from the Japanese Association of Cardiovascular Intervention and Therapeutics. *Cardiovascular Intervention and Therapeutics*, **38**, 166-176. <https://doi.org/10.1007/s12928-023-00921-2>
- [8] Kleber, F.X., Schulz, A., Waliszewski, M., Hauschild, T., Böhm, M., Dietz, U., *et al.* (2014) Local Paclitaxel Induces Late Lumen Enlargement in Coronary Arteries after Balloon Angioplasty. *Clinical Research in Cardiology*, **104**, 217-225. <https://doi.org/10.1007/s00392-014-0775-2>
- [9] Cortese, B., Silva Orrego, P., Agostoni, P., Buccheri, D., Piraino, D., Andolina, G., *et al.* (2015) Effect of Drug-Coated Balloons in Native Coronary Artery Disease Left with a Dissection. *JACC: Cardiovascular Interventions*, **8**, 2003-2009. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.08.029>
- [10] Verde, N., Ciliberti, G., Pittorino, L., Ferrone, M., Franzese, M., Russo, M., *et al.* (2024) Contemporary Use of Drug-Coated Balloons for Coronary Angioplasty: A Comprehensive Review. *Journal of Clinical Medicine*, **13**, Article No. 6243. <https://doi.org/10.3390/jcm13206243>
- [11] 陈韵岱, 葛均波, 等. 药物涂层球囊临床应用中国专家共识(第二版) [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2023, 31(6): 413-426.
- [12] Unverdorben, M., Vallbracht, C., Cremers, B., Heuer, H., Hengstenberg, C., Maikowski, C., *et al.* (2009) Paclitaxel-coated Balloon Catheter versus Paclitaxel-Coated Stent for the Treatment of Coronary In-Stent Restenosis. *Circulation*, **119**, 2986-2994. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.839282>
- [13] Habara, S., Mitsudo, K., Kadota, K., Goto, T., Fujii, S., Yamamoto, H., *et al.* (2011) Effectiveness of Paclitaxel-Eluting Balloon Catheter in Patients with Sirolimus-Eluting Stent Restenosis. *JACC: Cardiovascular Interventions*, **4**, 149-154. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2010.10.012>
- [14] Latib, A., Colombo, A., Castriota, F., Micari, A., Cremonesi, A., De Felice, F., *et al.* (2012) A Randomized Multicenter Study Comparing a Paclitaxel Drug-Eluting Balloon with a Paclitaxel-Eluting Stent in Small Coronary Vessels. *Journal of the American College of Cardiology*, **60**, 2473-2480. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.020>
- [15] Junqueira, D.R., Zorzela, L.M. and Perini, E. (2017) Unfractionated Heparin versus Low Molecular Weight Heparins for Avoiding Heparin-Induced Thrombocytopenia in Postoperative Patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2017**, CD007557. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007557.pub3>
- [16] 季顺东. 血栓形成机制及抗凝药物的药理特点[J]. 中国计划生育和妇产科, 2021, 13(3): 25-28.
- [17] Sobieraj, D.M., Coleman, C.I., Tongbram, V., Chen, W., Colby, J., Lee, S., *et al.* (2012) Comparative Effectiveness of Low-Molecular-Weight Heparins versus Other Anticoagulants in Major Orthopedic Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, **32**, 799-808. <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.2012.01106.x>
- [18] Silvain, J., Beygui, F., Barthelemy, O., Pollack, C., Cohen, M., Zeymer, U., *et al.* (2012) Efficacy and Safety of Enoxaparin versus Unfractionated Heparin during Percutaneous Coronary Intervention: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ*, **344**, e553-e553. <https://doi.org/10.1136/bmj.e553>
- [19] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016) [J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(5): 382-400.
- [20] 王小东, 刘学波. 经皮冠状动脉介入治疗围术期抗凝药物应用研究进展[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2014, 11(22): 729-731.
- [21] Lee, M.S. and Kong, J. (2015) Heparin: Physiology, Pharmacology, and Clinical Application. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, **16**, 189-199. <https://doi.org/10.3909/ricm0778>
- [22] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会. 经皮冠状动脉介入治疗围术期非口服抗凝药物临床应用中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(6): 428-437.
- [23] Yan, Y., Gong, W., Ma, C., Wang, X., Smith, S.C., Fonarow, G.C., *et al.* (2022) Postprocedure Anticoagulation in Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *JACC: Cardiovascular Interventions*, **15**, 251-263. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.11.035>

-
- [24] 宋莹, 唐晓芳, 许晶晶, 王欢欢, 刘如, 蒋萍, 姜琳, 高立建, 张茵, 宋雷, 许连军, 赵雪燕, 高展, 陈珏, 高润霖, 乔树宾, 杨跃进, 徐波, 袁晋青. 冠心病患者择期经皮冠状动脉介入术后短期抗凝治疗对预后的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(2): 108-116.
- [25] 王贇, 陈静. 急诊经皮冠状动脉介入术后抗凝治疗对 STEMI 患者预后的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2022, 47(4): 439-450.
- [26] 周勇, 周争光, 施龙. 替格瑞洛联合低分子肝素对老年不稳定型心绞痛 PCI 术后的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(20): 4928-4930.
- [27] Watanabe, H., Natsuaki, M., Morimoto, T., Yamamoto, K., Obayashi, Y., Nishikawa, R., *et al.* (2024) Post-Procedural Anticoagulation with Unfractionated Heparin in Acute Coronary Syndrome: Insight from the STOPDAPT-3 Trial. *The American Journal of Cardiology*, 226, 83-96. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2024.07.002>
- [28] Madhavan, M.V., Généreux, P., Kirtane, A.J., Xu, K., Witzenbichler, B., Mehran, R., *et al.* (2015) Is Routine Post-Procedural Anticoagulation Warranted after Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction? Insights from the HORIZONS-AMI Trial. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 6, 650-658. <https://doi.org/10.1177/2048872615592246>
- [29] 赵焯婧, 彭红玉, 秦宇君, 曹芳英, 王平, 柳景华. 经皮冠状动脉介入治疗术后不同剂量依诺肝素联合替格瑞洛对复杂冠状动脉病变的非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者临床事件的影响[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2018, 26(3): 129-137.
- [30] Tang, N.Z., Chen, S.P., Shi, X.Y., Ye, Z. and Zheng, X. (2015) Effect of Enoxaparin on Clinical Events after Percutaneous Coronary Intervention. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8, 10815-10824.